

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 3 日 (03.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/045679 A1

- (51) 国際特許分類: A61M 1/28, (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- A61K 31/7076, A61P 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014790
- (22) 国際出願日: 2003 年 11 月 20 日 (20.11.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/427,980 2002 年 11 月 21 日 (21.11.2002) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦 三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 桐林 慶 (KIRIB-AYASHI, Kei) [JP/JP]; 〒734-0024 広島県広島市南区仁保新町 1-9-5-4 02 Hiroshima (JP). 頼岡 徳在 (YORIOKA, Noriaki) [JP/JP]; 〒730-0014 広島県広島市中区上磯町 3-1-1-5 04 Hiroshima (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERITONEAL DIALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: 腹膜透析法

(57) Abstract: A peritoneal dialysate fluid containing adenosine triphosphate or its salt and a peritoneal dialysis method using the same. This peritoneal dialysate fluid is highly safe and causes no peritoneal injury even employed over a long time.

(57) 要約: アデノシン三リン酸又はその塩を含有する腹膜透析液及びこれを用いる腹膜透析法。 長期間施行しても腹膜障害を生じることのない安全な腹膜透析液である。

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/045679 A1

## 明 細 書

## 腹膜透析法

## 技術分野

本発明は腹膜透析時における腹膜障害の予防治療剤、腹膜障害等を生じない安全な腹膜透析液、及び当該透析法を用いた腹膜透析法に関する。

## 背景技術

腎不全が進行すると、体内の老廃物が十分排泄できなくなり、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Cr）、リン（P）、カリウム（K）等の尿毒症性物質の血中濃度が高くなり、種々の症状がおこる。この症状は、疲れ易い、息切れがする、尿量が減る、浮腫、食欲低下などの他、高血圧、高カリウム血症、貧血などである。このまま放置すると死に至るため、尿毒症の治療には血液透析、腹膜透析又は腎移植が行われる。

このうち、腹膜透析は、血液透析に比べて、機械や人の手を必要とせず、病院に行かなくてもできる；ゆっくり透析が行われるため体調が安定し、低血圧や透析後の不快な疲労感がない；血液透析のような時間的拘束がない等の利点があることから近年広く採用されつつある。

しかしながら、腹膜透析は、半透膜である腹膜を利用した透析であり、腹腔内にカテーテルを植え込みその中に高濃度のブドウ糖を含有する透析液を注入し、5～6時間貯めておいた後排液する手段であることから、長期間施行すると、高濃度のブドウ糖による腹膜硬化、腹膜炎等により腹膜機能障害を生じるという問題がある。

## 発明の開示

従って、本発明は腹膜障害を生じず、長期間連用できる腹膜透析液、及びこれを用いた腹膜透析法を提供することにある。

そこで本発明者は、腹膜の表皮を覆っている腹膜中皮細胞に着目し、高濃度の糖存在下で生じる腹膜中皮細胞の障害を防止できる成分を探索してきたところ、アデノシン三リン酸（ATP）又はその塩に、腹膜中皮細胞の障害を防止する作用があることを見出し、従ってATP又はその塩は腹膜障害予防治療剤として有用であり、さらにATP又はその塩を配合すれば長期間施行可能な腹膜透析液が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ATP又はその塩を含有する腹膜透析液を提供するものである。

また、本発明は、ATP又はその塩を有効成分とする腹膜障害予防治療剤を提供するものである。

さらに、本発明は、ATP又はその塩を有効成分とする糖による細胞障害の治療剤を提供するものである。

また、本発明は、ATP又はその塩の、腹膜透析液製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、ATP又はその塩の、腹膜障害予防治療剤製造のための使用を提供するものである。

さらに、本発明は、ATP又はその塩の、糖による細胞障害の治療剤製造のための使用を提供するものである。

さらに、本発明はATP又はその塩の有効量を含有する透析液を用いることを特徴とする腹膜透析法を提供するものである。

さらに、本発明はATP又はその塩の有効量を投与することを特徴とする腹膜障害の処置方法を提供するものである。

さらにまた、本発明はATP又はその塩の有効量を投与することを特徴とする糖による細胞障害の処置方法を提供するものである。

本発明によれば、長期間施行しても腹膜障害を生じることのない安全な腹膜透析液が得られる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、ブドウ糖（5.8mM、7.5mM、14.0mM）によるHPMCの細胞生存率（吸光度）の低下に対するATPの効果を示す図である。

図2は、ブドウ糖（5.8mM、7.5mM、14.0mM）によるHPMCの細胞生存率（吸光度）の低下に対するアデノシンの効果を示す図である。

図3は、ブドウ糖（5.8mM、7.5mM、14.0mM）によるHPMCの細胞生存率（吸光度）の低下に対するATPの効果に及ぼすATP受容体拮抗薬（スラミン、10 $\mu$ M）の効果を示す図である。

図4は、ブドウ糖（5.8mM、7.5mM、14.0mM）によるHPMCの細胞生存率（吸光度）の低下に対するATPの効果に及ぼすATP受容体拮抗薬（Reactive Blue 2, 30 $\mu$ M）の効果を示す図である。

図5は、ブドウ糖（5.8mM、7.5mM、14.0mM）によるHPMCの細胞生存率（吸光度）の低下に対するATPの効果に及ぼすATP受容体拮抗薬（PPADS, 10 $\mu$ M）の効果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるアデノシン三リン酸（ATP）は、細胞機能のエネルギー源として知られているが、細胞、特に腹膜中皮細胞が高濃度の糖、特にブドウ糖により受ける障害に対して防止作用があることは全く知られていない。また、後記実施例に示すように、腹膜中皮細胞をATP受容体拮抗体の前処理後に、ATPを作用させると、腹膜中皮細胞障害改善作用は認められなかった。このことから、ATPによる細胞障害治療作用は、ATPが細胞内部に取り込まれてエネルギー源として作用することによるのではなく、ATP受容体を介して作用し

ているものである。

ATPの塩としては、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が好ましい。

本発明の腹膜透析液は、ATP又はその塩を有効量含有する。腹膜透析液中のATP又はその塩の濃度は、 $10 \sim 5000 \mu\text{M}$ 、さらには $50 \sim 3000 \mu\text{M}$ 、特に $50 \sim 2000 \mu\text{M}$ が好ましい。

本発明腹膜透析液には、ATP又はその塩以外に、ブドウ糖及び電解質を含有するのが望ましい。ブドウ糖濃度は、 $1000 \sim 4000 \text{mg/dl}$ 、特に $1200 \sim 3600 \text{mg/dl}$ が好ましい。また、電解質としては $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 及び $\text{Cl}^-$ が用いられる。 $\text{Na}^+$ は $100 \sim 200 \text{mEq/l}$ が、 $\text{Ca}^{2+}$ は $4 \sim 5 \text{mEq/l}$ が、 $\text{Mg}^{2+}$ は $1 \sim 2 \text{mEq/l}$ が、 $\text{Cl}^-$ は $80 \sim 120 \text{mEq/l}$ が好ましい。また、さらに乳酸等の有機酸を $30 \sim 50 \text{mEq/l}$ 配合するのが好ましい。さらに、腹膜透析液の浸透圧は $300 \sim 700 \text{mOsm/l}$ に調整するのが望ましい。なお、残余は水である。

本発明のATP又はその塩を含有する腹膜透析液を用いれば、腹膜障害が防止でき、高濃度の糖による細胞障害、特に腹膜中皮細胞障害が防止できる。ここで腹膜障害としては、腹膜炎、硬化性被嚢性腹膜炎、難治性遷延性腹膜炎、汎発性腹膜炎等が挙げられる。しかし、本発明の腹膜障害予防治療剤及び細胞障害治療剤は、腹膜透析液の形態によらず、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、局所投与等の形態によっても用いることができる。これらの投与形態は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、ATP又はその塩に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシ

ウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、ATP又はその塩に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としてはバニリン等が、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、ATP又はその塩にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。この場合のpH調整剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

本発明の前記医薬（腹膜透析液を除く）の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して、ATPとして1日1～1000mgを1回又は数回に分けて経口投与又は静脈内投与するのが好ましい。

腹膜透析液の場合には、通常の腹膜透析法に従えばよい。すなわち、腹腔にカ

テーテルを植え込んだ腎疾患患者の腹膜中に、当該カテーテルを介してその中に ATP 含有透析液（通常 1.5 ～ 2.0 L）を注入する方法、又は ATP 含有生理的ブドウ糖濃度液を注入後従来の透析液（例えば、前記高濃度のブドウ糖液）を注入する方法で行い、約 5 ～ 6 時間貯めておいた後排液する。通常この操作を 1 日に 3 ～ 5 回繰り返す。ここでブドウ糖の生理的濃度とは、0.08 ～ 0.16 % (w/v) である。

### 実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

腹膜中皮細胞（HPMC）を ATP 含有（0、10、100 及び 1000  $\mu$ M）培養液（M199）で、3 時間プレインキュベーションした。HPMC 培養液（生理食塩水バッファー）で洗浄した後に、3 種類の濃度（5.8 mM、75 mM、140 mM）のブドウ糖を含有する培養液（M199）で 8 時間培養し、HPMC の細胞生存率をセルカウンティング法（WST-1）にて測定した。

その結果、図 1 に示すように、ATP を含有しない培養液で HPMC をプレインキュベーションした場合にはブドウ糖濃度が高くなるに従い細胞生存率が低下したのに対し、ATP を含有する培養液で HPMC をプレインキュベーションすると、高濃度のブドウ糖による細胞生存率の低下が有意に改善された。

#### 実施例 2

ATP の代わりに、その代謝物質であるアデノシンを用いて、高濃度のブドウ糖下における HPMC の細胞生存率の低下に対する作用を検討した。

その結果、図 2 に示すように、アデノシンでは ATP のような HPMC の細胞生存率低下の改善作用は認められなかった。

#### 実施例 3

実施例1において、ATP含有培養液でプレインキュベーションする前に、選択的ATP受容体拮抗薬である(1)スラミン(Suramin)(P2X、P2Y受容体拮抗薬; 10  $\mu$ M)、(2)Reactive Blue 2(P2Y受容体拮抗薬; 30  $\mu$ M)又は(3)PPADS(P2X受容体拮抗薬; 10  $\mu$ M)を用いてHPMCを30分プレインキュベーションした。その後実施例1と同様に実験を行った。

その結果、図3、4及び5に示すように、ATP受容体拮抗薬を作用させると、ATPによるHPMCの細胞生存率低下の改善作用は認められなかった。

実施例1の結果から、ATPは、高濃度のブドウ糖による腹膜中皮細胞の障害を有意に防止する作用を有することが判明した。そして、ATPのかかる作用は、実施例2及び3の結果から、ATPが細胞内に入ってエネルギー源として作用することによって生じる効果ではなく、P2受容体を介した直接作用であることがわかる。

#### 実施例4

##### 腹膜透析液の処方

##### (1) ATP含有透析液

3種のブドウ糖含有透析液(1.36、2.27、3.86%)に塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなど従来通りの濃度とし、ATPを50~2000  $\mu$ Mとなるよう添加する。

##### (2) ATP含有生理的ブドウ糖濃度液

生理的ブドウ糖濃度液(0.1%)に塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなど従来通りの濃度とし、ATPを50~2000  $\mu$ Mとなるよう添加する。



## 請求の範囲

1. アデノシン三リン酸又はその塩を含有する腹膜透析液。
2. さらにブドウ糖及び電解質を含有するものである請求項 1 記載の腹膜透析液。
3. アデノシン三リン酸又はその塩を有効成分とする腹膜障害予防治療剤。
4. アデノシン三リン酸又はその塩を有効成分とする糖による細胞障害の治療剤。
5. 糖による細胞障害が、ブドウ糖による腹膜中皮細胞の障害である請求項 4 記載の治療剤。
6. アデノシン三リン酸又はその塩の、腹膜透析液製造のための使用。
7. さらにブドウ糖及び電解質を含有するものである請求項 6 記載の使用。
8. アデノシン三リン酸又はその塩の、腹膜障害予防治療剤製造のための使用。
9. アデノシン三リン酸又はその塩の、糖による細胞障害の治療剤製造のための使用。
10. 糖による細胞障害が、ブドウ糖による腹膜中皮細胞の障害である請求項 9 記載の使用。
11. アデノシン三リン酸又はその塩の有効量を含有する透析液を用いることを特徴とする腹膜透析法。
12. 腹腔内にカテーテルを植え込んだ腎疾患患者の腹膜中に当該カテーテルを介してアデノシン三リン酸又はその塩の有効量を含有する透析液を注入するものである請求項 11 記載の腹膜透析法。
13. 透析液中のアデノシン三リン酸又はその塩の濃度が、 $10 \sim 5000 \mu\text{M}$ である請求項 11 又は 12 記載の腹膜透析法。
14. 透析液中に、さらにブドウ糖及び電解質が含まれている請求項 11 又 1

2 記載の腹膜透析法。

15. ブドウ糖濃度が1000～4000mg/dlである請求項14記載の腹膜透析法。

16. 腹腔内にカテーテルを植え込んだ腎疾患患者の腹膜中に当該カテーテルを介してアデノシン三リン酸又はその塩の有効量及び生理的濃度のブドウ糖を含有する透析液を注入し、次いで高濃度のブドウ糖を含有する透析液を注入するものである請求項11記載の腹膜透析法。

17. ブドウ糖の生理的濃度が0.08～0.16% (w/v) であり、ブドウ糖の高濃度が1000～4000mg/dlである請求項16記載の腹膜透析法。

18. アデノシン三リン酸又はその塩の有効量を投与することを特徴とする腹膜障害の処置方法。

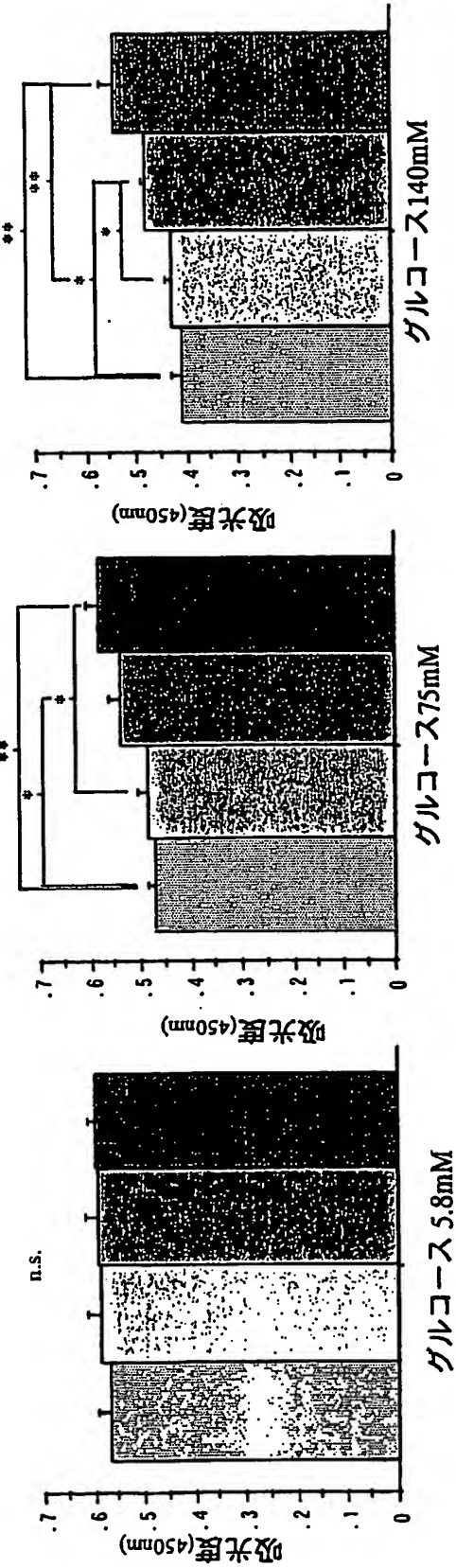
19. アデノシン三リン酸又はその塩の有効量を投与することを特徴とする糖による細胞障害の処置方法。

20. 糖による細胞障害が、ブドウ糖による腹膜中皮細胞の障害である請求項19記載の処置方法。

[図1]

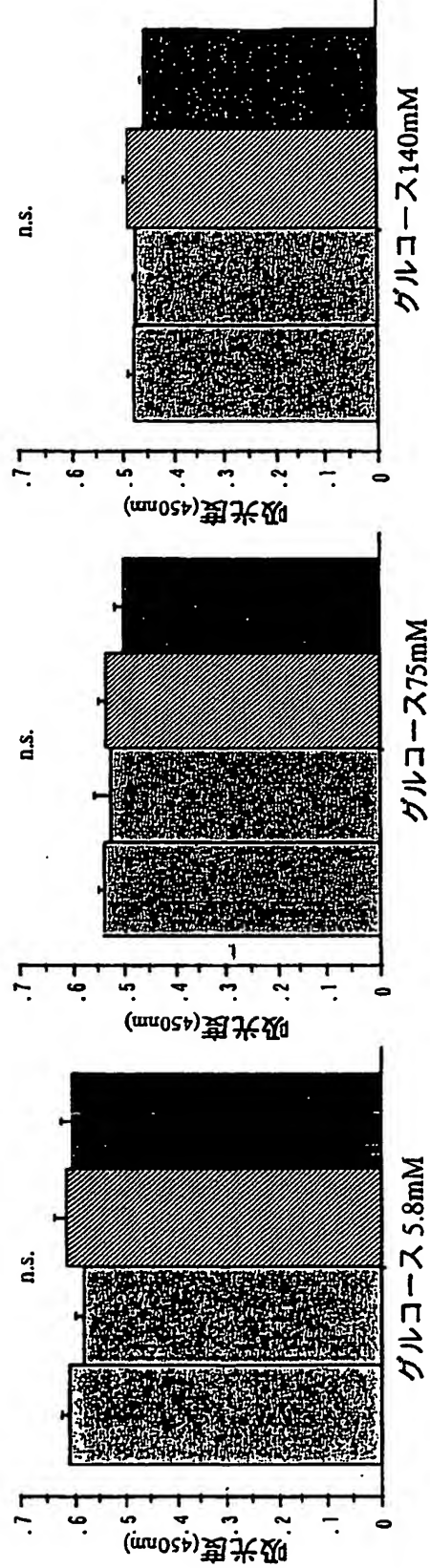
ATP: 0  $\mu$ M  
ATP: 10  $\mu$ M  
ATP: 100  $\mu$ M  
ATP: 1000  $\mu$ M

\* $p < 0.05$       \*\* $p < 0.005$



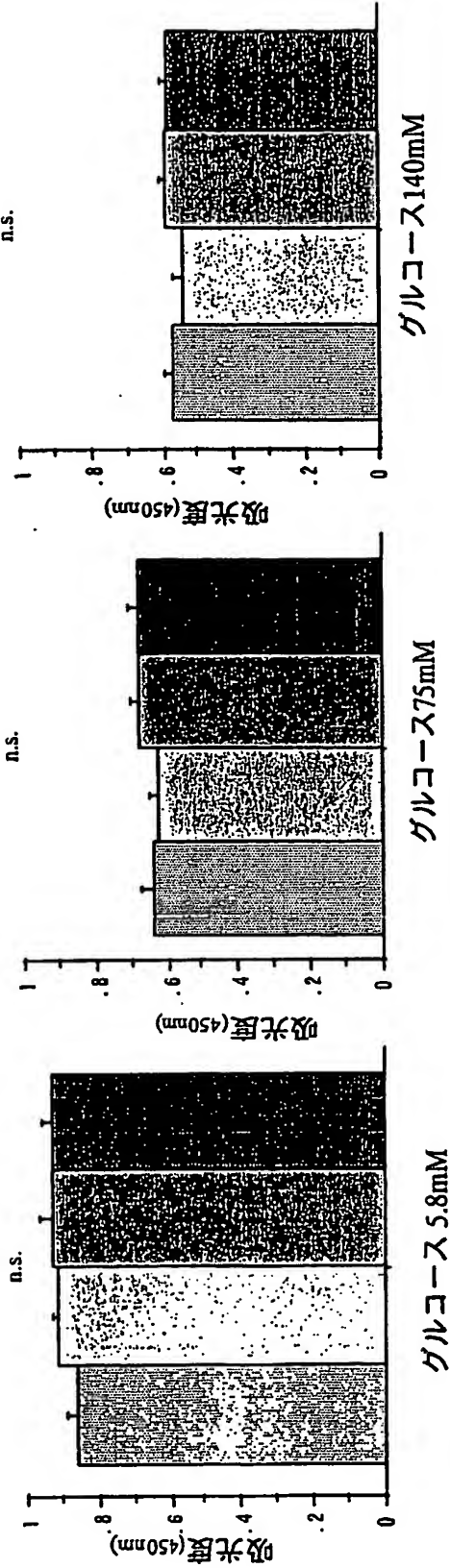
[図2]

Adenosine: 0  $\mu$ M  
Adenosine: 10  $\mu$ M  
Adenosine: 100  $\mu$ M  
Adenosine: 1000  $\mu$ M

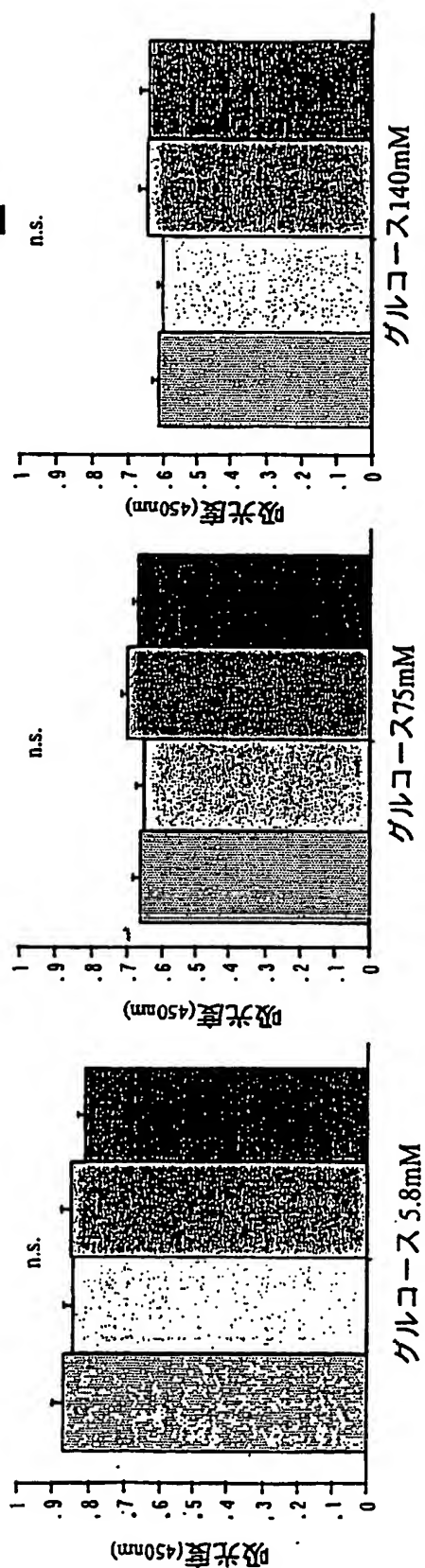


[図3]

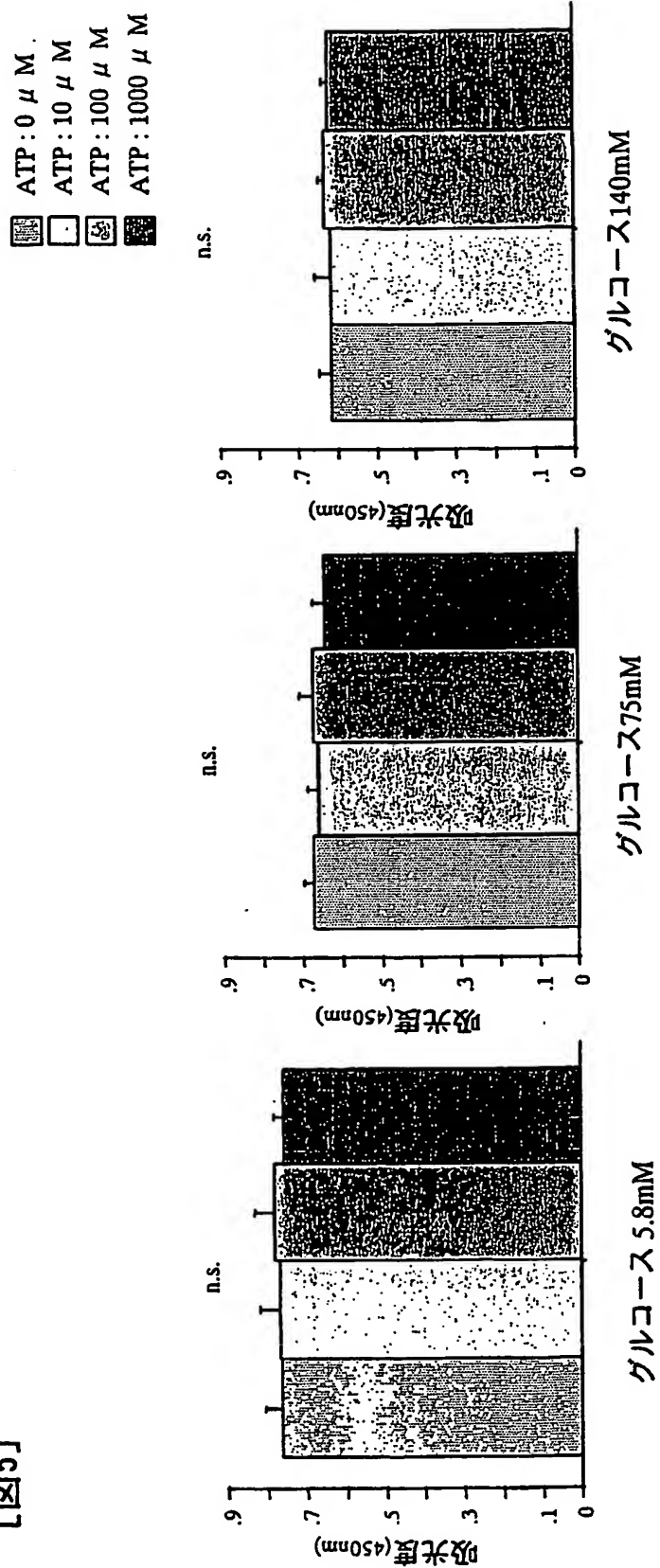
ATP : 0  $\mu$ M  
ATP : 10  $\mu$ M  
ATP : 100  $\mu$ M  
ATP : 1000  $\mu$ M



【図4】



[図5]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14790

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61M1/28, A61K31/7076, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61M1/14-1/28, A61K31/7076, A61P29/00, C07H19/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5871477 A (MATERIAL ENGINEERING TECHNOLOGY LABORATORY, INC.), 16 February, 1999 (16.02.99), Column 18, lines 4 to 20 & EP 776649 A2 & JP 9-140771 A	1, 2
A	WO 95/14478 A1 (FUKUNAGA ATSUO), 01 June, 1995 (01.06.95), Full text & JP 9-505807 A & US 5677290 A	3-10
A	WO 94/18216 A1 (FISONS PLC.), 18 August, 1994 (18.08.94), Full text & EP 683789 A1 & JP 8-506335 A & US 5721219 A	3-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 February, 2004 (24.02.04)Date of mailing of the international search report  
09 March, 2004 (09.03.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14790

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-143063 A (Kose Corp.), 03 June, 1997 (03.06.97), Full text (Family: none)	3-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14790

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 to 20 pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61M1/28, A61K31/7076, A61P29/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61M1/14-1/28, A61K31/7076, A61P29/00, C07H19/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5871477 A (MATERIAL ENGINEERING TECHNOLOGY LABORATORY, INC.) 1999. 02. 16、第18カラム第4-20行目 & EP 776649 A2 & JP 9-140771 A	1, 2
A	WO 95/14478 A1 (FUKUNAGA ATSUO) 1995. 06. 01、全文 & JP 9-505807 A & US 5677290 A	3-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 02. 2004

国際調査報告の発送日

09. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3E

9141

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/18216 A1 (FISONS PLC) 1994. 08. 1 8、全文 & EP 683789 A1 & JP 8-506335 A & US 5721219 A	3-10
A	JP 9-143063 A (株式会社コーセイ) 1997. 0 6. 03、全文 (ファミリーなし)	3-10

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-20 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 11-20 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**